

「アカネ色素」等に関する研究状況について（中間報告）

平成 17 年 8 月

「アカネ色素」に関する研究状況について

1. 経緯

(1) アカネ色素の慢性毒性・発がん性併合試験について

平成 16 年 6 月 18 日、国立医薬品食品衛生研究所より、実施中であった標記試験のうち、ラットを用いた発がん性試験において、全身臓器・組織の病理組織評価を継続中であるものの、アカネ色素投与により雌雄とも近位尿管上皮の核の大小不同、異形尿管や腺腫・腺がんの発生頻度が、用量依存的に、かつ有意に増加し、アカネ色素は腎臓に対し発がん性を有することが示されたとの中間報告がなされた。

(2) その対応について

平成 16 年 6 月 18 日、上記の中間報告を受けたことから、同日付けで食品安全委員会に対して食品健康影響評価を依頼し、平成 16 年 7 月 2 日付けで「腎臓以外の臓器の所見等について、今後とも情報収集が必要であるが、提出された資料からは、遺伝毒性及び腎臓への発がん性が認められており、アカネ色素について ADI を設定できない。」との評価結果を受けた。

この評価結果に基づき、7 月 5 日の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会において既存添加物名簿から削除するべきとの答申がなされ、平成 16 年 7 月 9 日、既存添加物名簿から「アカネ色素」を削除した。（施行日：平成 16 年 10 月 9 日）

2 . その後の研究状況について

(1) アカネ色素の慢性毒性・発がん性併合試験について

上記中間報告の際に実施継続中であった標記試験において、肝臓においても肝細胞腺腫・がんの発生頻度が用量に依存して増加し、肝臓に対する発がん性も明らかとなった。

現在までに発がん性試験の病理組織学的検査は腎臓、肝臓のみ終了しており、今後、その他の臓器についても検査を行うこととしている。

(2) アカネ色素の発がん機構に関する実験的研究について

アカネ色素による発がんメカニズムを解明するため、「アカネ色素の発がん機構に関する実験的研究」(主任研究者：広瀬雅雄 国立医薬品食品衛生研究所病理部長)として、腎臓での酸化ストレスによる細胞障害性の関与の有無とそのタイミングについての経時的な解析、トランスジェニックラットを用いた遺伝毒性に関する解析、及びラット中期多臓器発がん性を行っている。

そのうち、アカネ色素による腎尿細管の細胞増殖を含む一連の変化に酸化ストレスによる細胞障害の関与や、遺伝毒性の関与が示唆された。なお、ラット中期多臓器発がん性試験については、現在実験中である。

「アマメシバ」に関する研究状況について

1. 経緯

(1) アマメシバ製品を摂取して閉塞性細気管支炎を発症した事例が報告されたことなどから、平成15年8月29日、食品安全委員会に対して健康影響評価を依頼。9月4日付けで食品安全委員会より「アマメシバ粉末(これを錠剤にしたものを含む)の長期摂取と閉塞性細気管支炎との因果関係は否定できない」との評価結果を受けた。

この評価結果を受けて、9月5日の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会の答申がなされ、平成15年9月12日、サウロパス・アンドロジナス(別名アマメシバ)を含む粉末剤、錠剤等の剤型の加工食品を販売することを禁止した。

(2) アマメシバの安全性につき、食品安全委員会とともに、成分分析、動物試験及び疫学調査を実施することとし、平成16年7月15日、食品安全委員会に途中経過を報告。

2. その後の研究状況

(1) 継続中であつたマウスへの投与試験(32週)においては、5例の死亡例が認められたが、明らかに閉塞性細気管支炎の像を呈する組織所見は得られなかった。しかし、免疫学的検討において、閉塞性細気管支炎の病態形成を支持すると考えられる所見も見られており、さらなる検討を行う予定と報告されている。

(2) 疫学調査については、平成17年3月で終了し、計9例(16年7月の食品安全委員会への報告から追加例なし)が報告されている。

ジアシルグリセロール (DAG) に関する研究状況について

1. 経緯

平成15年6月16日の薬事・食品衛生審議会の新開発食品調査部会において、特定保健用食品の関与成分としての DAG の審議の中で、発がん性を示す所見は認められず、インビボ（生体内）においてプロモーション作用を引き起こすとの報告もないが、念のために、より感度の高いラット等を用いた二段階試験を追加的に行うこととされた。

同年9月11日、食品安全委員会から、新開発食品調査部会での安全性の審査結果は妥当とした上で、追加試験結果を食品安全委員会にも報告するよう求められた。同年9月25日に特定保健用食品として許可。

2. その後の研究状況について

(1) 二段階発がん試験

野生型ラットに対して二段階発がん試験を行った結果、DAG は全身諸器官へのプロモーション作用を有さない旨、研究者から報告されている。

(2) 二段階発がん試験

遺伝子組換えラット及び野生型ラットに対して二段階発がん試験を行った。雌の遺伝子組換えラット及び野生型ラットでは有意差は見られなかった。雄の遺伝子組換えラットの舌において、傾向解析によって扁平上皮がんのプロモーション作用が示唆されたが、今回よりも個体数を増やし、高用量、長期間の試験が必要であると研究者から報告されており、厚生労働省としては今後実施する予定である。

(3) その他の主な知見

- ・ ラット及び遺伝子組換えマウスに対して大腸発がん促進作用試験を行ったところ、ラットでは促進作用がなかったが、マウスにおいてはポリープ数の若干の増加が見られたと研究者から報告されている。
- ・ マウスに2年間 DAG 等を投与するがん原性試験を行ったところ、DAG 投与に起因する発がん性は認められなかった旨、研究者から報告されている。
- ・ DAG 摂取後のラットの消化管内容物、血清、糞便中の1,2-DAG量は、トリアシルグリセロール(TAG)摂取後と同等であり、また、DAG 処理後のラット及びヒトの細胞の PKC 活性は TAG 処理後と同等であった旨、研究者から報告されている。

急性脳症を疑う事案の発生に関する研究状況について

1. 経緯

- (1) 平成 16 年秋から、新潟県をはじめとする東北・北陸地方を中心に、原因不明の急性脳症が疑われる患者の報告（5 類感染症届出）が発生し、患者数約 50 名、うち死亡者数約 20 名が報告された。これら報告があった患者の共通因子として、「スギヒラタケの摂取」と「人工透析（腎不全）」が指摘された。
- (2) 国民に対し、安全性が確認されるまでの間、腎機能が低下している方に対してスギヒラタケの摂取を控えるよう、注意喚起をおこなった。（平成 16 年 10 月 22 日付け）
更にその後、急性脳症が疑われる死亡例に腎機能障害不明の者が確認されたことから、念のため、腎機能が低下していない者を含めた一般の者に対し、スギヒラタケ摂取を控えるよう注意喚起をおこなった。（平成 16 年 11 月 19 日付け）
- (3) 事案の概要等について、平成 16 年 10 月 28 日及び平成 16 年 11 月 25 日に食品安全委員会へ報告をおこなった。

2. その後の研究状況

平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金特別研究事業において、緊急的に研究班を設置し、本事案にかかる原因の究明に努めたところ。

(1) 東北北陸等での急性脳症多発事例にかかる研究

2004 年 9 月、10 月の 2 か月間の新潟、秋田、山形における異常発生は明確であり、多くの患者が発症前 2 週間にスギヒラタケを喫食していたことが示され、脳症の発症にはスギヒラタケの関与が疑われたが、症例対照研究などの疫学調査が不十分であり、現段階ではスギヒラタケの摂取と脳症の発症との因果関係を証明することはできないと報告されている。

(2) 腎不全モデル動物を用いたスギヒラタケとの関連が疑われる急性脳症の発症機序解明

腎不全ラット(ラット 5/6 腎摘出モデル)を用いて、発症地域から採取したスギヒラタケを経口的に投与したところ、希に死亡例を認めたが、明らかな神経症状を確認することはできなかったと報告されている。

(3) スギヒラタケ中の有害成分に分析に関する研究

農薬及び重金属、カビ及びカビ毒、キノコもともに含まれている成分 3つの観点から広範囲に分析がおこなわれたが、農薬及び重金属については、他の食品と比べ高い濃度を示すものはなかったが、単離した化合物の評価方法が確立されていないこともあり、未だ原因物質の究明には至っていないと報告されている。